



PATENT

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

IN RE APPLICATION OF: YUNG-MING CHUNG ET. AL.

SERIAL NO.: 10/820,824

FILED: April 9, 2004

FOR: Biosensor And Method For Bone Mineral Density
Measurement

GROUP ART UNIT: 3737

EXAMINER: Unknown

ATTY. REFERENCE: CHUN3075/EM

COMMISSIONER OF PATENTS

P.O. Box 1450

Alexandria, VA 22313-1450

Sir:

The below identified communication(s) or document(s) is(are) submitted in the above application or proceeding:

☒ Priority Document - Taiwanese Application No. 092123622

☒ Please debit or credit Deposit Account Number 02-0200 for any deficiency or surplus in connection with this communication.

☐ Small Entity Status is claimed.

☐

23364

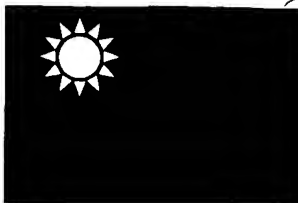
CUSTOMER NUMBER

BACON & THOMAS, PLLC
625 Slaters Lane- Fourth Floor
Alexandria, Virginia 22314
(703) 683-0500

Date: June 1, 2005

Respectfully submitted,

Eugene Mar
Attorney for Applicant
Registration Number: 25,893



中華民國經濟部智慧財產局

INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE
MINISTRY OF ECONOMIC AFFAIRS
REPUBLIC OF CHINA

茲證明所附文件，係本局存檔中原申請案的副本，正確無訛，
其申請資料如下：

This is to certify that annexed is a true copy from the records of this
office of the application as originally filed which is identified hereunder

申請日：西元 2003 年 08 月 27 日
Application Date

申請案號：092123622
Application No.

CERTIFIED COPY OF
PRIORITY DOCUMENT

申請人：財團法人工業技術研究院
Applicant(s)

局長
Director General

蔡練生

發文日期：西元 2004 年 4 月 26 日
Issue Date

發文字號：09320366060
Serial No.

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：

※ 申請日期：

※IPC 分類：

壹、發明名稱：(中文/英文)

骨密度生物感測裝置及方法/Biosensor and Method for Bone
Mineral Density Measurement

貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

財團法人工業技術研究院/Industrial Technology Research
Institute

代表人：(中文/英文) 翁政義/Cheng-I Weng

住居所或營業所地址：(中文/英文)

新竹縣竹東鎮中興路四段 195 號/ No.195, Sec.4, Chung Hsin Rd.,
Chu Tung Town, Hsin Chu Hsien, Taiwan, R.O.C.

國 籍：(中文/英文) 中華民國/R. O. C.

參、發明人：(共 2 人)

1. 鐘永銘/CHUNG YUNG-MING

2. 劉俞青/LIU YU-CHING

住居所地址：(中文/英文)

1. 彰化縣溪州鄉水尾村 3 鄰太平路 216 號/No. 216, Taiping Rd., Sijhou
Tonnship, Changhua County, Taiwan, R.O.C.

2. 台中縣神岡鄉鄉岸裡村 7 鄰 61 巷 28 號/No. 28, Lane 61, Shengang
Township, Taichung County, Taiwan, R.O.C.

國 籍：(中文/英文)

1. 2. 中華民國/R. O. C.

肆、聲明事項：

☐ 本案係符合專利法第二十條第一項☐第一款但書或☐第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利 ☐ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1.

2.

3.

4.

5.

☐ 主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

1.

2.

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

伍、中文發明摘要：

本發明係提供一種骨密度生物感測裝置，包含：一激發源；一換能器，其表面固著有抗 TRAP 5a 抗體、抗 TRAP 5b 抗體或抗全部 TRAP（即 TRAP 5a+TRAP5b）抗體；一訊號感測單元；及一訊號處理單元；其中 TRAP 係指抗耐酒石酸酸性磷酸脂酵素（Tartrate-resistant Acid Phosphatase，簡稱 TRAP）。本發明之骨密度檢測方法，係利用前述感測裝置偵測血液中 TRAP、TRAP 5a 或 TRAP 5b 濃度大小或活性高低，以監測骨質密度，預防骨質疏鬆症之發生。

陸、英文發明摘要：

This invention is provided a biosensor for bone mineral density measurement, comprises: a stimulated source; a transducer, which immobilized the antibodies against TRAP 5a, TRAP 5b or total TRAP (TRAP 5a + TRAP 5b); a signal detecting unit; and a signal processing unit; wherein the TRAP refers to Tartrate-resistant Acid Phosphatase. The method for bone mineral density measurement of this invention is detecting the concentration or activity of the TRAP, TRAP 5a and TRAP 5b containing in the blood by using the biosensor described above. Accordingly, the method can monitor the bone mineral density to prevent the osteoporosis disease.

柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ 一 ）圖。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

主要元件符號：

10---激發源

20---換能器

30---訊號感測單元

40---訊號處理單元

41---訊號擷取介面

42---分析運算程式

43---控制介面

100---骨密度生物感測裝置

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無

玖、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種骨密度生物感測裝置及其偵測方法，主要係利用偵測血液中之耐酒石酸酸性磷酸脂酵素（Tartrate-resistant Acid Phosphatase，簡稱 TRAP）含量，藉此監測骨密度（bone mineral density，簡稱 BMD）之變化。

【先前技術】

骨質疏鬆症（osteoporosis）是老年人最常見的慢性病之一，根據統計，在美國每年約有二千萬人罹患骨質疏鬆症，造成約一百三十萬個骨折案例，因骨折而增加的醫療支出約一百四十億美金。日本是一個老人社會，人口數約有一億兩千萬，據估計約有五百萬人罹患骨質疏鬆症，潛在的病患可能高達一千萬人。台灣地區有二千萬人，每年因骨質疏鬆症而造成股骨骨折的人數約有三萬人之多，因骨折導致合併症致死者約佔 5%至 25%。

不論男女，骨質密度約在三十歲左右到達最高峰，以後骨質將逐年遞減，若不善加保養，四十歲左右將出現骨質疏鬆的現象，此現象女性尤其嚴重，值得重視的是這現象沒有任何症狀。女性在五十歲進入更年期之後，骨質流失的速度加快，六十歲以後患者開始出現骨質疏鬆的相關症狀，或直接以骨折來表現。

一般正常的人體骨組織是不斷經由成骨細胞（Osteoblast）與蝕骨細胞（Osteoclast）進行生成與吸收作用，維持骨組織密度平衡。但當蝕骨細胞作用大於成骨細胞作用時，人體就易於發生骨折現象，此即為骨吸收病變。骨

吸收病變主要為兩類：一、停經婦女、老人及使用類固醇藥物治療等族群經常發生骨質疏鬆症；二、副甲狀腺亢進性骨病變。人體一旦發生了骨質疏鬆性骨折時，往往骨密度只有正常人顛峰期的 60~70%或更低，這時已經沒有任何有效安全的方法可以回復骨頭的品質，往往只能維持當時之狀態不再惡化，因此預防才是最重要。

目前國內外常見的骨密度量測技術主要為骨穿刺術、DEXA(Dual Energy X-ray Absorptiometry)及超音波方式。骨穿刺術準確度高但其為侵入式抽取人體脊椎部位之骨質，具有風險較不為病人接受。DEXA 為目前醫院裡檢測骨密度的主要儀器，其原理是使用低劑量且兩束不同能量之 X-ray 對人體中之脊椎(Spine)、髖部(Hip)或全身照射，因人體骨骼會吸收不同能量 X-ray，電腦針對骨骼吸收不同能量的差異進行分析計算骨骼礦物質密度(Bone Mineral Density, BMD)含量。DEXA 具有高準確度優點，但具輻射線且體積龐大、價格昂貴為其缺點。超音波用於檢測骨密度已經有產品通過美國食品藥物管理局（簡稱 FDA）核可，其所量測的位置位於人體的週邊骨骼組織如腳後跟(Heel)、小腿骨(Shin bone)及膝蓋骨(Kneecap)，但人體的脊椎及髖部的部位骨密度的改變比腳後跟、小腿骨及膝蓋骨位置骨密度改變還快。因此，超音波骨密度檢測準確度及靈敏度卻不如 DEXA，因 DEXA 所量測部位為脊椎、髖部或全身可早期發現骨質異常變化。但超音波骨密度檢測儀器價格低、無輻射為其優點。

耐酒石酸酸性磷酸脂酵素（Tartrate-resistant Acid Phosphatase，簡稱 TRAP）為蝕骨細胞所分泌出來的酵素，其活性或濃度已證實與骨分解與合成速率相關。因此，人體

血液中的 TRAP 酵素常被用來作為骨分解與合成速率的一指標，進而可應用來監測骨密度（bone mineral density，簡稱 BMD）。TRAP 酵素有兩種不同形式：TRAP 5a、TRAP 5b，其中 TRAP 5b 形式，更具有指標意義。關於此方面之技術，目前已知美國第 6,248,544 號專利揭露一種使用免疫分析方式檢測 TRAP 酵素量並使用 Spectrophotometrically 定義活性強度，來顯示骨吸收與合成率，用以診斷骨質疏鬆或監測骨質疏鬆治療後情形。然而，此一使用免疫分析法作檢測，較耗時且不易快速檢測。

綜上所述，開發一種小型化且快速檢測、易判讀的骨密度生物感測器，以利可隨時監測骨質密度、預防骨質疏鬆發生係為一值得開發之技術。

【發明內容】

為解決上述習知有關骨密度偵測技術之缺點，本發明係提供一種骨密度生物感測裝置及方法，可有效解決習知技術之問題。

本發明之骨密度感測方法主要之原理，係利用換能器（transducer）所組成的感測裝置，對骨分解、合成之指標 - TRAP 酵素進行檢測以監測骨密度（BMD）變化。首先，將抗全部 TRAP 抗體（antibodies against total TRAP）、抗 TRAP 5a 抗體或抗 TRAP 5b 抗體固著（immobilized）於前述換能器之表面，使待測檢體與前述換能器表面酵素抗體進行反應（抗原-抗體專一性結合反應），待測檢體中所含之 TRAP、TRAP 5a、TRAP 5b 則會與換能器表面之抗全部 TRAP 抗體、抗 TRAP 5a 抗體或抗 TRAP 5b 抗體結合反應，相較於

未反應前，換能器表面將會產生變化，因此會造成換能器產生晶體、音頻震盪頻率變化或形變等現象，再藉由適當之儀器偵測換能器之各種變化，進而計算出結合於換能器表面之酵素之量，用以判斷該檢體之骨密度多寡。

本發明之目的係提供一種骨密度生物感測裝置，包含：一激發源，係用於提供能量之用；一換能器（Transducer），其表面固著有抗 TRAP 5a 抗體、抗 TRAP 5b 抗體或抗全部 TRAP（即 TRAP 5a+TRAP5b）抗體；一訊號感測單元，係用於偵測前述換能器產生之訊號變化；及一訊號處理單元，係用於擷取、分析前述訊號。

其中前述激發源係包含：雷射、雷射二極體、電源供應器，係用於提供能量至前述換能器。

其中前述換能器係包含：微懸臂（Cantilever beam）、表面聲波偵測系統（Surface Acoustic Wave，簡稱 SAW）及石英晶體微平衡式感測器（Quartz Crystal Microbalance，簡稱 QCM）。當換能器為微懸臂時，其激發源係為光源，較佳為 635~850nm，係可使用雷射或雷射二極體達成。當換能器為 SAW 或 QCM 時，其激發源係為電壓或電流源，係可使用電源供應器達成。

本發明之骨密度生物感測裝置之第一種實施態樣係以微懸臂作為換能器，其中前述微懸臂之操作原理係由一特殊材質（例如：矽、氮化矽）加工而成之一可自由震盪之彈性微懸臂，外觀上有如跳水板之構造。當物質與微懸臂表面非常接近或接觸時，物質與微懸臂之間的交互作用力，例如：各種排斥力、吸引力、黏附力、摩擦力以及磁力...等，會引

起微懸臂的形變，再藉由不同偵測形變之儀器，例如：利用雷射光照射微懸臂背面，其反射光以光電檢測器比較不同象限之光強度差，可得到微懸臂形變量的比例關係，解此換算微懸臂上物質之重量。

微懸臂除量測其形變(deflection)量外，亦可量測其共振頻率的頻率偏移量，來檢測微懸臂表面所沾附的生物分子數量（濃度）或活性。利用光壓、電壓或其他物理方式使微懸臂震動，再使用光電元件檢測其共振頻率，即可得到共振頻率偏移量與微懸臂上所沾附物質的質量關係。

其中前述微懸臂可為各種型式之微懸臂，例如：三角形、長方形、陣列型式，但不受限制。該微懸臂之材質較佳為矽、氮化矽（silicon nitride）、多晶矽（poly-silicon）或聚合物，但不受限制。該微懸臂之表面材質較佳為金、白金或矽，但不受限制。

本發明之骨密度生物感測裝置之第二種實施態樣係以表面聲波偵測系統（Surface Acoustic Wave，簡稱 SAW）作為換能器，其中前述 SAW 之操作原理係於壓電基板（例如：石英、 LiNbO_3 或 LiTaO_3 等材料）之表面鍍上間隔排列、外型如柵欄之金屬電極，此架構又稱為交叉趾狀轉換器（Interdigital Transducer，簡稱 IDT），目的在將接收之電子訊號於輸入之轉換端轉換成表面聲波訊號，透過壓電基板傳送至輸出端時再轉回電子訊號。偵測時係藉由 IDT 表面吸附物質後造成之聲波訊號變號，音頻震動頻率變化和吸附物質之質量變化有比例關係存在，因此可計算出吸附物質之質量。因此實際上操作時係將生物分子（例如：抗體）固著（immobilized）於 SAW 之表面，當 SAW 表面之生物分子

(例如：抗體)與待測檢體反應時，檢體中之生物分子(例如：抗原)會與固著於 SAW 表面之生物分子(例如：抗體)結合，此時，相較於未結合前，SAW 之表面聲波會產生變化，藉由偵測聲波變化造成之音頻振動頻率，可計算出 SAW 表面吸附物質之質量，進一步得之檢體中欲偵測物質之量。

本發明之骨密度生物感測裝置之第三種實施態樣係以石英晶體微平衡式感測器(Quartz Crystal Microbalance, 簡稱 QCM)作為換能器，其中前述 QCM 之操作原理係於壓電基板表面(如石英基板)之上下兩側設置兩片金屬電極(例如：金、銀、鋁或鎳等)，電極之作用係沿著壓電基板表面垂直方向導入一震盪電場，此一震盪電場迫使壓電基板內部結晶格子產生類似駐波(standing wave)之機械式震盪行為，藉由機械式震盪產生一定額的頻率，而改變晶體震盪頻率最大之因素為電極質量之變化，因此可藉由偵測晶體震盪頻率變化進而計算吸附於電極上物質之質量。實際上操作時係將生物分子(例如：抗體)固著(immobilized)於 QCM 之表面，當 QCM 表面之生物分子(例如：抗體)與待測檢體反應時，檢體中之生物分子(例如：抗原)會與固著於 QCM 表面之生物分子(例如：抗體)結合，此時，相較於未結合前，QCM 之晶體震盪頻率會產生變化，藉由偵測晶體震盪頻率變化以計算出 QCM 表面吸附物質之質量，進一步得之檢體中欲偵測物質之量。

其中前述換能器上固著之生物分子，較佳係為抗全部 TRAP 抗體或抗 TRAP 5b 抗體。

其中前述抗全部 TRAP 抗體、抗 TRAP 5a 抗體或抗 TRAP

5b 抗體係利用適當之化合物將之固著於換能器之表面，用以與檢體中之 TRAP、TRAP 5a 或 TRAP 5b 作專一性結合，以偵測骨密度之變化。

其中前述訊號感測單元，係可用於感測前述換能器因為質量改變後產生之訊號變化，並透過內建之電路處理/傳輸該訊號。

其中前述訊號處理單元，包含：訊號擷取介面、分析運算程式及控制介面。該控制介面係用於控制前述激發源及換能器之用。

本發明之另一目的係提供一種骨密度生物感測裝置，包含：一激發源；一基材，其上設有至少一支微懸臂，該微懸臂之表面固著有抗 TRAP 5a 抗體、抗 TRAP 5b 抗體或抗全部 TRAP（即 TRAP 5a+TRAP5b）抗體；一訊號感測單元，係用於偵測前述微懸臂產生之訊號變化；及一訊號處理單元，係用於擷取、分析前述訊號。

其中前述激發源係為雷射或雷射二極體。

其中前述訊號感測單元係包含一位置感測器（Position Sensitive Detector，簡稱 PSD），係用於感測微懸臂因質量變化產生之位置偏移量或共振頻率偏移。

本發明之另一目的係提供一種骨密度偵測方法，包含下列步驟：取得含有 TRAP、TRAP 5a 或 TRAP 5b 之待測檢體；將前述檢體與固著有抗 TRAP 5a 抗體、抗 TRAP 5b 抗體或抗全部 TRAP（即 TRAP 5a+TRAP5b）抗體之換能器接觸以進行反應；偵測換能器之訊號變化；分析該訊號；藉由該訊

號變化運算檢體中 TRAP、TRAP 5a 或 TRAP 5b 之量(濃度)或活性；及根據該 TRAP、TRAP 5a 或 TRAP 5b 之量(濃度)或活性，以判斷骨密度之變化。

其中前述待測檢體係可為血清、血液或其他含 TRAP、TRAP 5a 或 TRAP 5b 之體液。

其中前述換能器係包含：微懸臂、表面聲波偵測系統及石英晶體微平衡式感測器。

其中前述換能器上固著之生物分子，較佳係為抗 TRAP 5b 抗體或抗全部 TRAP (即 TRAP 5a+TRAP5b) 抗體。

本發明提供之骨密度生物感測裝置及其方法，相較於習知技術(如：DEXA 或超音波偵測方法)具有無輻射、高靈敏度、裝置小型化、價格低、快速檢測且易判讀等優點，未來非常具有醫療保健市場之潛力。

【實施方式】

第一圖係顯示本發明之骨密度生物感測裝置 100 之示意圖，包含：一激發源 10，係用於提供能量之用；一換能器 20，其表面固著有抗 TRAP 5a 抗體、抗 TRAP 5b 抗體或抗全部 TRAP (即 TRAP 5a+TRAP5b) 抗體；一訊號感測單元 30，係用於偵測前述換能器 20 產生之訊號變化；及一訊號處理單元 40，係用於擷取、分析前述訊號。

其中前述訊號處理單元 40，包含：訊號擷取介面 41 (例如：RS232、USB、DIO 或 DAQ 等介面)、分析運算程式 42 及控制介面 43。該控制介面 43 係用於控制前述激發源 40 及換能器 20 之用。

其中前述換能器 20 係包含：微懸臂、表面聲波偵測系統及石英晶體微平衡式感測器。當換能器 20 為微懸臂時，其激發源 10 係為光源（例如：雷射或雷射二極體），較佳為 635~850nm。當換能器 20 為表面聲波偵測系統或石英晶體微平衡式感測器時，其激發源 10 係為電壓或電流源（例如：電源供應器）。

第二圖係顯示本發明之一種骨密度偵測方法之流程示意圖，包含下列步驟：首先，取得含有 TRAP、TRAP 5a 或 TRAP 5b 之待測檢體，該檢體可為血液或血清，再將前述檢體與固著有抗 TRAP 5a 抗體、抗 TRAP 5b 抗體或抗全部 TRAP（即 TRAP 5a+TRAP5b）抗體之換能器接觸，使檢體中 TRAP、TRAP 5a 或 TRAP 5b 與換能器表面固著之抗 TRAP 5a 抗體、抗 TRAP 5b 抗體或抗全部 TRAP（即 TRAP 5a+TRAP5b）抗體進行抗原-抗體免疫結合反應；倘若換能器表面之酵素抗體連接檢體中之酵素，則會造成換能器之訊號改變，由於訊號之改變與換能器之重量改變成一定比例關係，因此，藉由偵測換能器之訊號變化並分析及運算該訊號，可計算出檢體中 TRAP、TRAP 5a 或 TRAP 5b 之量或活性，最後根據該 TRAP、TRAP 5a 或 TRAP 5b 之量的多寡或活性大小，以判斷骨密度之變化，例如：當前述酵素量或活性增加時，代表檢體中蝕骨細胞增加，因此，很有可能造成骨質疏鬆症或骨折。

以下實施例係用於進一步了解本發明之優點，並非用於限制本發明之申請專利範圍。

實施例 1

本實施例係為使用微懸臂作為換能器之骨密度生物感

測裝置，激發源係為可提供波長 635~850nm 之雷射二極體光源，使用微量感測及靈敏度高達 1×10^{-12} 公克之微懸臂，其材料為矽，本實施例之微懸臂係為陣列型式。關於將酵素抗體固著於微懸臂表面之方式係可使用任何文獻上教示之方法達成，並無特別限制，例如：先將該微懸臂之表面以金先作表面修飾後，再將欲固定之抗體（如抗全部 TRAP 抗體或抗 TRAP 5b 抗體）先與具有硫醇（thiol）官能基之化合物（例如：半胱胺酸（cysteamine）、聚乙醯亞胺（PEI）或 Sulfo-LC-SPDP）反應，以形成具有硫醇基修飾之抗體；之後，該硫醇基修飾之抗體即可與微懸臂表面覆蓋之金進行自組反應（self-assemble）而固著於微懸臂表面 [Ultramicroscopy 91,p.29-36, 2002]。

操作時將待測之血液樣本滴於微懸臂之表面，當血液樣本中之 TRAP 及/或 TRAP 5b 與微懸臂表面固著之抗全部 TRAP 抗體及/或抗 TRAP 5b 抗體結合時，會因為重量的改變造成微懸臂之位置偏移（Deflection）或共振頻率偏移，此時透過光學放大方式將訊號放大，之後藉由位置感測器偵測其偏移量並將訊號傳至訊號處理單元，經由訊號擷取介面（DAQ 卡介面）將此偏移量交由分析處理程式作運算處理，即可算出血液樣本中 TRAP 及/或 TRAP 5b 之量，進而判斷骨密度之變化。

實施例 2

本實施例係為使用表面聲波偵測系統（SAW）作為換能器之骨密度生物感測裝置，激發源係為可提供電壓或電流

之電源供應器，SAW 使用石英壓電基板，表面鍍上間隔排列、外型如柵欄之金屬電極（即 IDT），之後再用化合物，例如：半胱胺酸（cysteamine）、聚乙醯亞胺（PEI）或 Sulfo-LC-SPDP 將抗全部 TRAP 抗體及抗 TRAP 5b 抗體固著於壓電基板之表面，其固著方法如實施例 1 所述。

操作時將待測之血液樣本滴於 SAW 之壓電基板表面，當血液樣本中之 TRAP 及/或 TRAP 5b 與微懸臂表面固定之抗全部 TRAP 抗體及/或抗 TRAP 5b 抗體結合時會造成之聲波訊號變化，透過 IDT 傳送該訊號，最後再傳至訊號處理單元分析運算。由於音頻震動頻率變化與吸附物質之質量變化存有比例關係，因此可計算血液樣本中 TRAP 及/或 TRAP 5b 之量，進而判斷骨密度之變化。

實施例 3

本實施例係為使用石英晶體微平衡式感測器（QCM）作為換能器之骨密度生物感測裝置，QCM 之感測原理類似於 SAW，激發源係為可提供電壓或電流之電源供應器，QCM 使用石英壓電基板，上下兩側設置兩片金屬電極（例如：金、銀、鋁或鎳等），之後再用化合物，例如：半胱胺酸（cysteamine）、聚乙醯亞胺（PEI）或 Sulfo-LC-SPDP 將抗全部 TRAP 抗體及抗 TRAP 5b 抗體固著於壓電基板之表面，其固著方法如實施例 1 所述。

操作時將待測之血液樣本滴於 QCM 之壓電基板表面，當血液樣本中之 TRAP 及/或 TRAP 5b 與微懸臂表面固著之抗全部 TRAP 抗體及/或抗 TRAP 5b 抗體結合時會造成電極質量之變化，進而導致晶體震盪頻率改變，之後透過電極將此改變之訊號傳至訊號處理單元進行分析運算。由於晶體震

盪頻變化與吸附物質之質量變化存有比例關係，因此可計算血液樣本中 TRAP 及/或 TRAP 5b 之量，進而判斷骨密度之變化。

綜上所述，本發明之骨密度生物感測裝置及方法，可適用於不同種類之換能器，且偵測靈敏度相當高，相較於習知骨密度檢測之設備及技術，具有裝置微小化、價格低、快速檢測且易判讀等優點。

雖然本發明已以較佳實施例揭露如上，然其並非用以限定本發明，任何熟悉此技藝者，在不脫離本發明之精神和範圍內，當可作各種之更動與潤飾，因此，本發明之保護範圍，當視後附之申請專利範圍所界定者為準。

【圖式簡單說明】

第一圖係顯示本發明之骨密度生物感測裝置之示意圖。

第二圖係顯示本發明之骨密度偵測方法之流程示意圖。

【主要元件符號對照說明】

10---激發源

20---換能器

30---訊號感測單元

40---訊號處理單元

41---訊號擷取介面

42---分析運算程式

43---控制介面

100---骨密度生物感測裝置

拾、申請專利範圍：

1.一種骨密度生物感測裝置，包含：

一激發源，係用於提供能量之用；

一換能器，其表面固著有抗 TRAP 5a 抗體、抗 TRAP 5b 抗體或抗全部 TRAP（耐酒石酸酸性磷酸脂酵素）抗體；

一訊號感測單元，係用於偵測前述換能器產生之訊號變化；及

一訊號處理單元，係用於擷取、分析前述訊號。

2.如申請專利範圍第 1 項所述之骨密度生物感測裝置，其中前述換能器係包含：微懸臂（Cantilever beam）、表面聲波偵測系統（SAW）及石英晶體微平衡式感測器（QCM）。

3. 如申請專利範圍第 1 項所述之骨密度生物感測裝置，其中前述換能器為微懸臂時，其激發源係為光源，較佳為 635~850nm。

4. 如申請專利範圍第 3 項所述之骨密度生物感測裝置，其中前述光源係為雷射或雷射二極體。

5. 如申請專利範圍第 1 項所述之骨密度生物感測裝置，其中前述換能器為表面聲波偵測系統（SAW）或石英晶體微平衡式感測器（QCM）時，其激發源係為電壓或電流源。

6. 如申請專利範圍第 5 項所述之骨密度生物感測裝置，其中前述激發源係為電源供應器。

7.如申請專利範圍第 2 項所述之骨密度生物感測裝置，其中前述微懸臂係為三角形、長方形或陣列型式。

8.如申請專利範圍第 2 項所述之骨密度生物感測裝置，其中前述微懸臂之材質係為矽、氮化矽（silicon nitride）、多晶矽（poly-silicon）或聚合物。

9. 如申請專利範圍第 2 項所述之骨密度生物感測裝置，其中前述微懸臂之表面材質係為金、白金或矽。

10. 如申請專利範圍第 1 項所述之骨密度生物感測裝置，其中前述換能器上固著之生物分子係為抗全部 TRAP 抗體或抗 TRAP 5b 抗體。

11. 如申請專利範圍第 1 項所述之骨密度生物感測裝置，其中前述訊號感測單元，係可用於感測前述換能器因為質量改變後產生之訊號變化，並透過內建之電路處理/傳輸該訊號。

12. 如申請專利範圍第 1 項所述之骨密度生物感測裝置，其中前述訊號處理單元，包含：訊號擷取介面、分析運算程式及控制介面。

13. 如申請專利範圍第 12 項所述之骨密度生物感測裝置，該控制介面係用於控制前述激發源及換能器之用。

14. 一種骨密度生物感測裝置，包含：

一激發源；

一基材，其上設有至少一支微懸臂，該微懸臂之表面固著有抗 TRAP 5a 抗體、抗 TRAP 5b 抗體或抗全部 TRAP（耐酒石酸酸性磷酸脂酵素）抗體；

一訊號感測單元，係用於偵測前述微懸臂產生之訊號變化；及

一訊號處理單元，係用於擷取、分析前述訊號。

15. 如申請專利範圍第 14 項所述之骨密度生物感測裝置，其中前述激發源係為雷射及雷射二極體。

16. 如申請專利範圍第 14 項所述之骨密度生物感測裝置，其中前述訊號感測單元係包含一位置感測器（PSD），係用於感測前述微懸臂因質量變化產生之位置偏移量或共振頻率偏移。

17. 如申請專利範圍第 16 項所述之骨密度生物感測裝置，其中前述位置偏移量或共振頻率偏移之訊號進一步可藉由光學放大。

18. 如申請專利範圍第 14 項所述之骨密度生物感測裝置，其中前述換能器上固著之生物分子係為抗全部 TRAP 抗體或抗 TRAP 5b 抗體。

19. 一種骨密度偵測方法，包含下列步驟：

取得含有 TRAP（耐酒石酸酸性磷酸脂酵素）、TRAP 5a 或 TRAP 5b 之待測檢體；

將前述檢體與固著有抗 TRAP 5a 抗體、抗 TRAP 5b 抗體或抗全部 TRAP（耐酒石酸酸性磷酸脂酵素）抗體之換能器接觸以進行反應；

偵測換能器之訊號變化；

分析該訊號；

藉由該訊號變化運算檢體中 TRAP、TRAP 5a 或 TRAP 5b 之量或濃度；及

根據該 TRAP、TRAP 5a 或 TRAP 5b 之量或濃度，以判斷

骨密度之變化。

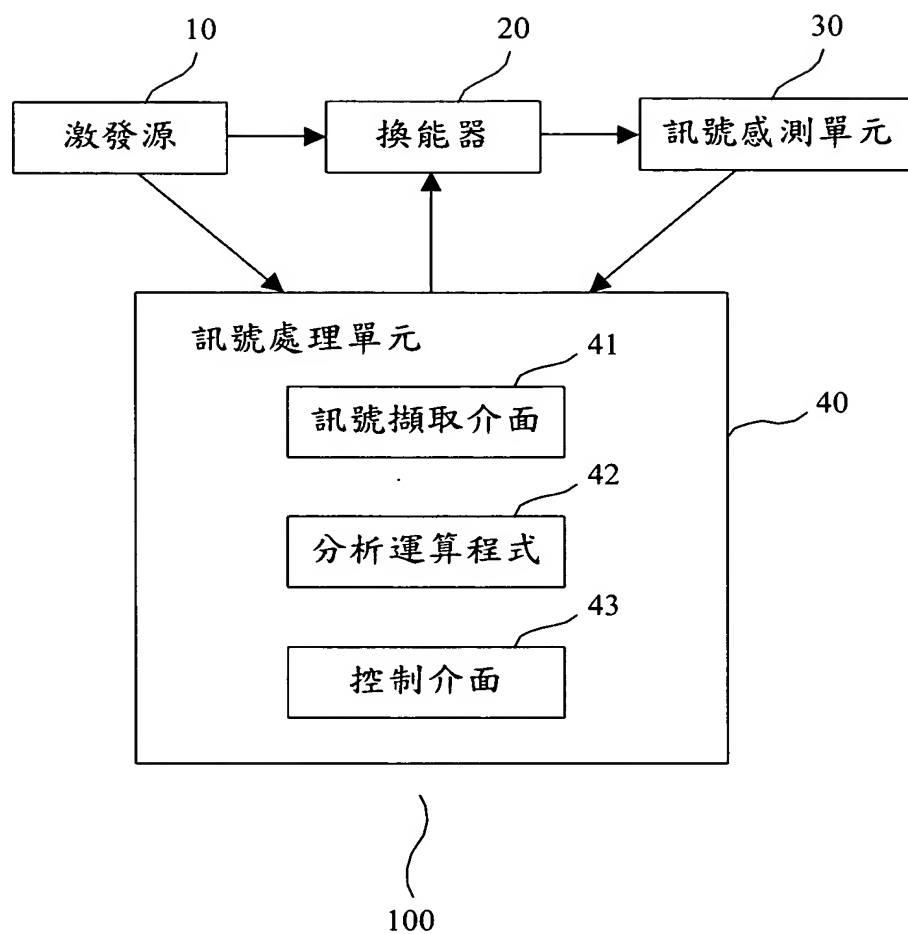
20. 如申請專利範圍第 19 項所述之骨密度偵測方法，其中前述待測檢體係可為血清、血液或其他含 TRAP、TRAP 5a 或 TRAP 5b 之體液。

21. 如申請專利範圍第 19 項所述之骨密度偵測方法，其中前述換能器係包含：微懸臂 (Cantilever beam)、表面聲波偵測系統 (SAW) 及石英晶體微平衡式感測器 (QCM)。

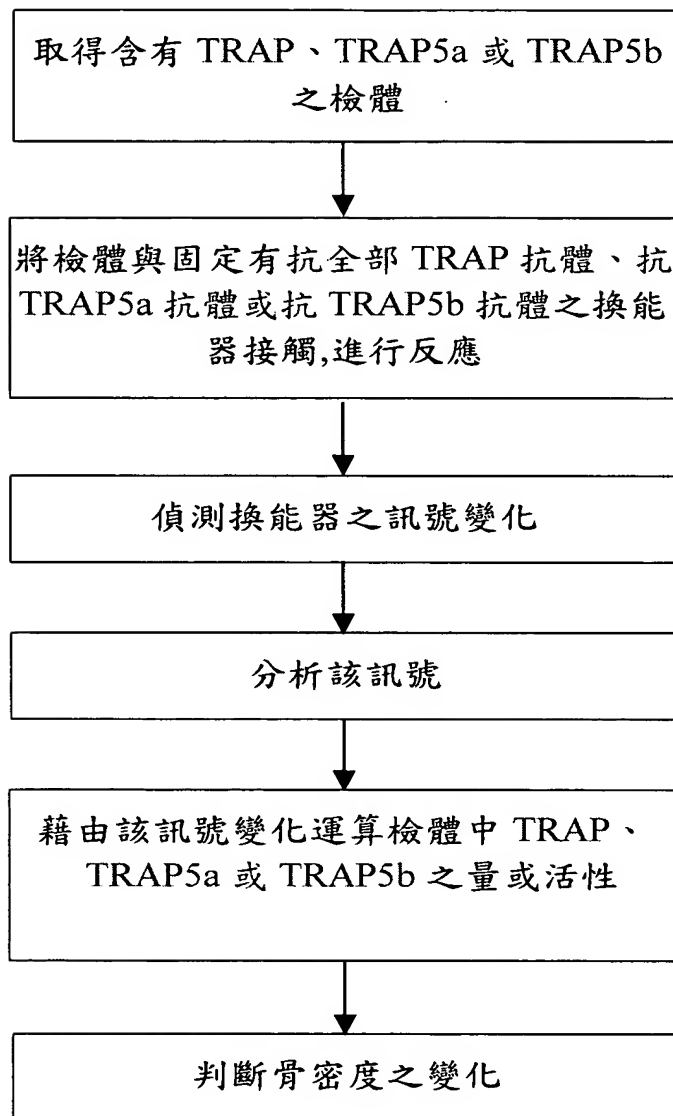
22. 如申請專利範圍第 19 項所述之骨密度偵測方法，其中前述換能器上固著之生物分子係為抗全部 TRAP 抗體或抗 TRAP 5b 抗體。

23. 如申請專利範圍第 1 或 14 項所述之骨密度偵測裝置，其中前述 TRAP 係包含 TRAP 5a 及 TRAP 5b。

24. 如申請專利範圍第 19 項所述之骨密度偵測方法，其中前述 TRAP 係包含 TRAP 5a 及 TRAP 5b。



第一圖



第二圖